ANTIPSYCHOTIQUES: PASSAGE DE LA FORME ORALE A LA FORME DEPOT

De façon générale, il est recommandé d'administrer d'abord la forme orale pour évaluer la réponse thérapeutique et les effets secondaires avant de passer à la forme dépôt.

Abilify (aripiprazole) - Abilify Maintena (aripiprazole)

	Biodisponibilité	T max	T ½	Etat d'équilibre
Abilify (oral)	87%	3-5 h	3-6 jours	2-3 semaines
Abilify Maintena (dépôt)*	100%	5-7 jours**	30-46 jours***	4-6 mois

*aripiprazole en suspension aqueuse (dissolution lente), **demi-vie d'absorption moyenne: 28 jours,
***$T_{1/2}$ de 30 jours pour une dose de 300 mg/mois et de 46 jours pour une dose de 400 mg/mois

- **Passage d'Abilify à Abilify Maintena :**

La posologie initiale et d'entretien d'Abilify Maintena recommandée par le fabricant est de 400 mg/mois (avec un délai minimal de 26 jours entre deux injections). La titration de la posologie n'est pas nécessaire. Si des effets indésirables surviennent à la dose de 400 mg, une réduction de la dose à 300 mg/mois doit être envisagée.

Cependant, cette recommandation de posologie unique de 400 mg/mois ne tient pas compte de la dose orale antérieure reçue, qui pourrait être prise en compte pour individualiser la dose de dépôt. En se basant sur les données pharmacocinétiques (Mallikaarjun 2013), l'approximation indiquée dans le tableau ci-dessous peut être faite. A relever cependant que cette individualisation de la dose de dépôt selon la dose orale antérieure est hors indication.

Dose antérieure d'Abilify oral	10 mg/j	15 mg/j	20 mg/j
Dose d'entretien d'Abilify Maintena	200 mg/mois	300 mg/mois	400 mg/mois

Après la 1ère injection, le fabricant préconise de poursuivre le traitement par voie orale avec 10-20 mg d'aripiprazole pendant 14 jours. Cependant, l'état d'équilibre plasmatique n'est atteint avec la forme dépôt qu'après 4-6 mois environ. C'est pourquoi, selon la situation clinique, l'administration de la forme orale pourrait être poursuivie sur une plus longue période que celle préconisée par le fabricant, avec une diminution progressive des doses.

De même en cas d'éventuelle augmentation de la dose de dépôt, il faudra attendre environ 4-6 mois pour atteindre le nouvel état d'équilibre plasmatique. Selon la situation clinique, il peut être utile de compléter avec la forme orale à doses décroissantes pendant quelques semaines pour obtenir un effet plus rapidement.

Métaboliseurs lents du CYP2D6 :

Chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6, la posologie initiale et d'entretien d'Abilify Maintena doit être de 300 mg/mois. Chez ces mêmes patients, en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la posologie doit être réduite à 200 mg/mois.

Adaptations posologiques liées aux interactions :

Une diminution de la dose est nécessaire chez les patients prenant de façon concomitante pendant plus de 14 jours des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6. Veuillez vous référer à l'information du fabricant (posologie/mode d'emploi) pour les explications détaillées. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6 est arrêté, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'Abilify Maintena jusqu'à la dose antérieure.

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et d'Abilify Maintena pendant plus de 14 jours doit être évitée; en effet, dans ce cas, la concentration sanguine d'aripiprazole diminue et peut tomber en dessous de la concentration efficace.

- **Omission d'une injection d'Abilify Maintena :**

Le schéma à adopter dépend de la phase du traitement et de la période écoulée depuis l'oubli. Veuillez vous référer à l'information du fabricant (posologie/mode d'emploi) pour les explications détaillées.

- **Passage d'Abilify Maintena à Abilify :**

Recommencer avec la forme orale dès 4 semaines environ après la dernière injection d'Abilify Maintena. Tenir compte que l'élimination du principe actif dure jusqu'à 4-6 mois environ après la dernière injection. Une dose orale initiale faible avec une augmentation croissante durant cette période peut être considérée.

Invega (palipéridone) - Xeplion (palipéridone palmitate)

Après administration de la forme dépôt, la libération du principe actif débute dès le premier jour et dure jusqu'à 4 mois environ.

	Biodisponibilité	T max	T ½	Etat d'équilibre
Invega (comprimés retard)	28%	24 h	23 h	4-5 jours
Xeplion (dépôt)*		13 jours	25-49 jours	environ 1 semaine**

*nanocritaux de palipéridone palmitate en suspension aqueuse (dissolution lente puis hydrolyse)

**pour une dose d'entretien de 75 à 100 mg/mois en respectant le schéma de doses de charge. Pour les doses plus élevées (150 mg/mois) ou si les doses de charge ont été omises, l'état d'équilibre prend plus de temps pour être atteint (jusqu'à 6-9 mois).

- **Passage d'Invega à Xeplion :**

Administrer le 1er jour une 1ère dose de charge de 150 mg de Xeplion, suivie d'une 2ème dose de charge de 100 mg après 1 semaine. Administrer ces 2 doses dans le muscle deltoïde où la libération est plus rapide que dans le muscle fessier. Pour éviter d'omettre la dose, la deuxième dose peut être donnée 2 jours avant ou après le délai d'une semaine.

La dose d'entretien recommandée par la suite est de 75 mg/mois. Cette dose peut être augmentée ou diminuée dans une fourchette comprise entre 25-150 mg/mois selon l'équivalence indiquée dans le tableau ci-dessous (Gopal 2010). Pour éviter d'omettre une dose mensuelle, les patients peuvent recevoir l'injection jusqu'à 7 jours avant ou après le délai d'un mois. Les doses d'entretien peuvent être administrées dans le muscle deltoïde ou fessier.

Dose antérieure d'Invega oral	3 mg/j	6 mg/j	12 mg/j
Dose d'entretien de Xeplion	25-50 mg/mois	75 mg/mois	150 mg/mois

Il n'est en principe pas nécessaire de compléter le traitement de dépôt avec la forme orale qui peut être arrêtée dès la 1ère injection. Cependant, dans certains cas, et surtout chez les patients pour lesquels des doses d'entretien de 150 mg/mois sont prévues, il peut être utile, selon la situation clinique, de poursuivre l'administration de la forme orale à doses décroissantes sur quelques semaines, voire plusieurs mois. En effet, pour des doses de 150 mg/mois, malgré le schéma de doses de charge habituel, l'état d'équilibre plasmatique n'est atteint qu'après une période de 6-9 mois environ.

De même en cas d'augmentation de la dose de dépôt, il faudra attendre jusqu'à 6-9 mois pour atteindre le nouvel état d'équilibre plasmatique. Selon la situation clinique, il peut être utile de compléter avec la forme

orale à doses décroissantes pendant quelques semaines, voire plusieurs mois, pour obtenir un effet plus rapidement.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale légère (clairance à la créatinine 50-80 ml/min): il est recommandé d'administrer une dose de charge de 100 mg le 1er jour et 75 mg après 1 semaine, puis des doses d'entretien de 50 mg/mois (25-100 mg/mois). Xeplion n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère.

- **Passage d'un antipsychotique dépôt (y compris Risperdal Consta) à Xeplion :**

Chez les patients qui reçoivent un traitement par un antipsychotique dépôt à l'état d'équilibre, le traitement par Xeplion peut être commencé à la place de l'administration de l'injection suivante prévue, pour autant que la réponse thérapeutique et les effets secondaires sous rispéridone ou palipéridone aient été évalués auparavant chez ce patient. L'administration de Xeplion devra ensuite être poursuivie tous les mois. Le schéma d'instauration posologique de la première semaine, décrit plus haut, n'est pas nécessaire.

Les patients ayant reçu auparavant du Risperdal Consta peuvent obtenir une exposition à la palipéridone similaire à l'état d'équilibre, avec un traitement d'entretien mensuel par les doses suivantes de Xeplion:

Dose antérieure de Risperdal Consta	Dose de Xeplion
25 mg/2 semaines	50 mg/mois
37,5 mg/2 semaines	75 mg/mois
50 mg/2 semaines	100 mg/mois

- **Omission d'une injection de Xeplion :**

Le schéma à adopter dépend de la phase du traitement (oubli de la 2ème dose de charge ou oubli d'une dose d'entretien), de la période écoulée depuis l'oubli ainsi que de la dose. Veuillez vous référer à l'information du fabricant (posologie/mode d'emploi) pour les explications détaillées.

- **Passage de Xeplion à Invega :**

Recommencer avec la forme orale dès 4 semaines environ après la dernière injection de Xeplion. Tenir compte que l'élimination du principe actif dure jusqu'à 3-6 mois environ après la dernière injection. Une dose orale initiale faible avec une augmentation croissante durant cette période peut être considérée.

Risperdal (rispéridone) - Risperdal Consta (rispéridone)

	Biodisponibilité	T max	T ½	Etat d'équilibre
Risperdal oral	66-82%	1-2 h	rispéridone: 3 h 9-OH-rispéridone: 24 h	4-5 jours
Risperdal Consta*	100%	5 semaines	dès la 5ème semaine: 4-6 jours	6-8 semaines

*rispéridone incorporée dans microsphères (billes de polymère)

- **Passage de Risperdal à Risperdal Consta :**

La posologie usuelle de Risperdal Consta est de 25-50 mg toutes les 2 semaines. Le fabricant ne donne pas d'information concernant l'équivalence entre la dose orale et la dose de dépôt. En se basant sur les doses usuelles, l'approximation suivante peut être faite :

Risperdal oral	2-3 mg/j	4 mg/j	5-6 mg/j
Risperdal Consta (dépôt)	25 mg/14 j	37.5 mg/14 j	50 mg/14 j

Après administration de la forme dépôt, une faible quantité de principe actif est initialement libérée (<1% de la dose). Il s'ensuit une phase de latence de 3 semaines, puis la libération du principe actif entre dans sa phase principale dès la 3e semaine. Le débit du principe actif reste ensuite constant de la 4e à la 6e semaine, et commence à décliner dès la 7e semaine.

Après la première injection un effet thérapeutique ne peut donc pas être attendu immédiatement, mais seulement après une période de latence de 3-4 semaines. Le fabricant préconise d'associer la forme orale pendant cette période. De plus, l'état d'équilibre plasmatique n'est atteint que 6-8 semaines après initiation du traitement par la forme dépôt. C'est pourquoi, selon la situation clinique, l'administration de la forme orale pourrait être poursuivie sur une plus longue période que celle préconisée par le fabricant, avec une diminution progressive des doses.

De même en cas d'augmentation de la dose de dépôt, une période de latence est attendue avant d'observer l'effet thérapeutique de l'augmentation et le nouvel état d'équilibre n'est atteint qu'après 6-8 semaines environ. Selon la situation clinique, il peut être utile de compléter avec la forme orale à doses décroissantes pendant quelques semaines pour obtenir un effet plus rapidement. Espacer de 4 semaines au moins les augmentations de dosage, car leur effet met au moins 3 semaines à se manifester.

- **Passage de Risperdal Consta à Risperdal :**

Après la dernière injection, le taux plasmatique de principe actif demeure constant pendant 4-6 semaines et l'élimination se termine après 7-8 semaines. Débuter avec la forme orale dès la 5^{e} semaine après la dernière injection et augmenter progressivement les doses orales pour atteindre la dose visée à la 8^{e} semaine.

Haldol (halopéridol) - Haldol decanoas (halopéridol décanoate)

	Biodisponibilité	T max	T ½	Etat d'équilibre
Haldol oral	60-70%	3-6 h	24 h	4-7 jours
Haldol decanoas*		3-9 jours	3 semaines	2-4 mois

*décanoate d'halopéridol en solution huileuse

- **Passage d'Haldol à Haldol decanoas :**

Débuter par une dose de dépôt située entre 10-15 x la dose journalière orale, ce qui correspond généralement à 25-75 mg (max 100 mg). L'intervalle entre les injections est généralement de 4 semaines. La dose de dépôt peut être augmentée progressivement de 50 mg jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal. La dose mensuelle de dépôt correspond généralement à environ 20 x la dose journalière orale.

L'état d'équilibre plasmatique est atteint avec la forme dépôt environ 3 mois après initiation du traitement. C'est pourquoi, selon la situation clinique, il peut être utile de poursuivre l'administration de la forme orale à doses décroissantes pendant plusieurs semaines.

De même en cas d'augmentation de la dose de dépôt, il faudra attendre environ 3 mois pour atteindre le nouvel état d'équilibre plasmatique. Selon la situation clinique, il peut être utile de compléter avec la forme orale à doses décroissantes pendant quelques semaines pour obtenir un effet plus rapidement.

- **Passage d'Haldol decanoas à Haldol :**

En considérant une demi-vie d'élimination de 3 semaines, les concentrations plasmatiques vont diminuer progressivement sur une période de 3 mois après la dernière injection; augmenter progressivement les doses orales sur cette période en débutant depuis la date où aurait dû être faite l'injection suivante.

Clopixol (zuclopenthixol) - Clopixol Acutard (zuclopenthixol acétate) - Clopixol Depot (zuclopenthixol décanoate)

	Biodisponibilité	T max	T ½	Etat d'équilibre
Clopixol oral	49±11%	4 h	20 ± 5 h	5-7 jours
Clopixol Acutard*		24-48 h	32 h	7-9 jours
Clopixol Depot**		1 semaine	3 semaines	3 mois

*acétate de zuclopenthixol en solution huileuse; **décanoate de zuclopenthixol en solution huileuse

- **Passage de Clopixol à Clopixol Depot :**

Le fabricant ne donne pas d'équivalence entre la dose orale et la dose de dépôt. La posologie usuelle de dépôt se situe normalement entre 200-400 mg toutes les 2-4 semaines. Certains patients ont éventuellement besoin de doses plus élevées ou d'intervalles plus courts entre les injections.

Après la 1ère injection, le fabricant préconise de poursuivre l'administration de la forme orale pendant 1 semaine après la première injection et de la réduire progressivement. Cependant, l'état d'équilibre plasmatique n'est atteint avec la forme dépôt qu'après seulement 3 mois environ. C'est pourquoi, selon la situation clinique, il peut être utile de poursuivre l'administration de la forme orale à doses décroissantes durant une période plus longue que celle préconisée par le fabricant.

De même en cas d'augmentation de la dose de dépôt, il faudra attendre environ 3 mois pour atteindre le nouvel état d'équilibre plasmatique. Selon la situation clinique, il peut être utile de compléter avec la forme orale à doses décroissantes pendant quelques semaines pour obtenir un effet plus rapidement.

- **Passage de Clopixol Depot à Clopixol :**

En considérant une demi-vie d'élimination de 3 semaines, les concentrations plasmatiques vont diminuer progressivement sur une période de 3 mois après la dernière injection; augmenter progressivement les doses orales sur cette période en débutant depuis la date où aurait dû être faite l'injection suivante.

- **Passage de Clopixol-Acutard à Clopixol :**

Le passage de Clopixol-Acutard à Clopixol oral peut se faire 2-3 jours après la dernière injection de Clopixol-Acutard. Après la dernière injection de 100 mg de Clopixol-Acutard, le traitement oral sera instauré à la dose de 40 mg environ par jour, éventuellement en prises fractionnées. Si nécessaire, cette dose peut être augmentée de 10 à 20 mg tous les 2 à 3 jours jusqu'à 75 mg ou plus par jour.

- **Passage de Clopixol-Acutard à Clopixol Depot :**

En même temps que la dernière injection de Clopixol-Acutard (100 mg), on administrera par voie i.m. 200-400 mg de Clopixol Depot. Administrer ensuite le Clopixol Depot toutes les 2 semaines. Si nécessaire, augmenter la dose et/ou réduire l'intervalle entre les injections. Clopixol-Acutard et Clopixol Depot peuvent être administrés sous forme d'injection combinée dans la même seringue.

Fluanxol (flupentixol) - Fluanxol Depot (flupentixol décanoate)

	Biodisponibilité	T max	T ½	Etat d'équilibre
Fluanxol oral	40 ± 17%	4-5 h	35 ± 10 h	7-10 jours
Fluanxol Depot*		1 semaine	3 semaines	3 mois

*décanoate de flupentixol en solution huileuse

- **Passage de Fluanxol à Fluanxol Depot :**

La dose de dépôt correspond à environ 4 x la dose orale journalière lors d'injections toutes les 2 semaines. La dose de dépôt correspond à environ 8 x la dose orale journalière lors d'injections toutes les 4 semaines.

Après la 1ère injection, le fabricant préconise de poursuivre l'administration de la forme orale de manière dégressive pendant 1 semaine après la première injection. Cependant, l'état d'équilibre plasmatique n'est atteint avec la forme dépôt qu'après seulement 3 mois environ. C'est pourquoi, selon la situation clinique, il peut être utile de poursuivre l'administration de la forme orale à doses décroissantes durant une période plus longue que celle préconisée par le fabricant.

De même en cas d'augmentation de la dose de dépôt, il faudra attendre environ 3 mois pour atteindre le nouvel état d'équilibre plasmatique. Selon la situation clinique, il peut être utile de compléter avec la forme orale à doses décroissantes pendant quelques semaines pour obtenir un effet plus rapidement.

Dans le traitement d'entretien, les doses usuelles se situent normalement entre 20–40 mg i.m. toutes les 2-4 semaines. Certains patients ont éventuellement besoin de doses plus élevées ou d'intervalles

d’injection plus courts. Pour le contrôle de symptômes graves (exacerbations et rechutes aiguës), on peut utiliser des doses allant jusqu’à 400 mg/2 semaines.

- **Passage de Fluanxol Depot à Fluanxol :**

En considérant une demi-vie d’élimination de 3 semaines, les concentrations plasmatiques vont diminuer progressivement sur une période de 3 mois après la dernière injection; augmenter progressivement les doses orales sur cette période en débutant depuis la date où aurait dû être faite l’injection suivante.

Références

Information officielle suisse du fabricant sur les médicaments. www.swissmedicinfo.ch. Dernière consultation le 09.10.14.

Gopal S, et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. Curr Med Res Opin. 2010;26(2):377-87.

Mallikaarjun S. et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. Schizophr Res. 2013;150(1):281-8.